

## DIABETES MELLITUS

Síndrome, no enfermedad.

Trastorno crónico y progresivo del metabolismo debido a déficit absoluto o relativo de insulina: afecta al metabolismo de los H de C, grasas y proteínas. Su manifestación bioquímica más característica es la hiperglucemia.

A lo largo de los años aparece una microangiopatía específica con daño a múltiples niveles (más evidente retina y riñón) y además lesiones neurológicas y aceleración y agravamiento de la aterosclerosis.

Mucho antes de las manifestaciones clínicas se evidencian trastornos bioquímicos y funcionales en los vasos (función endotelial, etc).

Prevalencia: Afecta 2-6 % de la población europea o americana blanca (8,2% en USA, según la ADA).

En el mundo hay hoy más de 200.000.000 de diabéticos en la actualidad, que dentro de 25 años serán 300.000.000.

Muy frecuente en los indios Pima de USA (más del 40% de prevalencia en adultos, debido al sedentarismo y la población de estas tribus encerradas en Reservas), pero rara en los Pima de México (misma tribu, pero mucho más delgados y activos).

Muy rara en esquimales 0,025%.

La prevalencia aumenta con la edad:

Menos de 17 años	1,3/1000 habitantes
25-44 años	17
45-64	43
Más de 65 años	79

*Ergo ....* La mayoría de los diabéticos tienen más de 45 años.

En España.

DM tipo 1: Incidencia en diversas comunidades 11-14 niños/100.000 niños de 0-14 años/año. Es de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia.

DM tipo 2: Prevalencia en torno al 6% (1/2 no diagnosticados): cifras más altas en Canarias.

La incidencia de la DM está aumentando en el mundo por diversas razones:

Aumenta la prevalencia de obesidad y sedentarismo y por ello de DM tipo 2.

Envejecimiento de la población.

Mayor esperanza de vida de los diabéticos (mejores tratamientos).

Transmisión de los genes (antes se morían los tipo 1).

¿Otros factores ambientales diabetogénicos? ¿víricos? ¿tóxicos? ¿exceso de higiene infantil?

La prevalencia de DM tipo 1 es muy alta en Finlandia y en Cerdeña y menor en otras zonas de Europa (España incidencia intermedia).

MORBILIDAD: (x indica el aumento de riesgo inducido por la diabetes, comparado con la población no diabética).

- Ceguera x 25: Primera causa de ceguera en Occidente.
- Infarto de miocardio x 2-4 (uno de cada dos infartados tiene diabetes o intolerancia a la glucosa).
- Insuficiencia renal x 17 Primera causa de diálisis en Occidente.
- Un diabético tiene a lo largo de su vida un riesgo de desarrollar ulceraciones en los pies del 12-25%.
- Amputación de MM II x 15: La mitad de las amputaciones de MM II no traumáticas se producen en diabéticos, riesgo elevadísimo de reamputación y muerte en los amputados. Cada año son amputados en el mundo alrededor de 1.000.000 de diabéticos: cada 30 segundos día tras día algún diabético en alguna parte del mundo pierde una extremidad inferior.

- 50% de los diabéticos tienen además hipertensión arterial.
- ACVA x 2-6 veces.
- Disfunción eréctil x 2,5-4,1 (uno de cada 5 varones con impotencia son diabéticos, la diabetes es la segunda causa en frecuencia de disfunción eréctil, tras la cirugía pélvica).
- Problemas obstétricos.

Esperanza de vida: 2/3 de la población no diabética.

5ª causa de muerte (la mayoría mueren de infarto de miocardio).

1 de cada 8 dólares gastados en Sanidad en USA.

## CLASIFICACIÓN

DM tipo 1.

DM tipo 2.

Otros tipos específicos de diabetes.

Diabetes Gestacional.

## DIABETES MELLITUS TIPO 1

No se utiliza el término DMID, ni diabetes infantojuvenil (obsoletos).

10% de todas las DM.

Inicio clínico brusco antes de los 30 años en general (pico entre 7 y 14 años), pero puede aparecer a cualquier edad.

Destrucción de las células beta del páncreas que lleva a una insulinodeficiencia absoluta:

Tendencia a la cetoacidosis. Si no se tratan muerte en acidosis metabólica.

Ausencia de obesidad en general (algún paciente puede ADEMÁS ser obeso).

Hay dos subtipos de DM tipo 1.

## DM Tipo 1a)

AUTOINMUNE asociada a los haplotipos HLA DR3 y DR4 (Específicamente los haplotipos DR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201 y DR4-DQA1\*0301-DQB1\*0302) mientras que el DR2 protege (DR2DQA1\*0102-DQB1\*0602).

95% de los niños blancos diabéticos son DR3 o DR4 frente al 50% de la población general. 40% tienen a la vez DR3 y DR4 frente al 3% de la población general.

La susceptibilidad genética a la enfermedad debida a HLA supone del 30 al 50%. En los últimos años parece que la importancia de la carga genética de antígenos HLA es menor ¿hay factores diabetogénicos ambientales nuevos o hay otros que se han hecho más prevalentes?

El resto de la susceptibilidad genética se debe a otros genes no HLA, como el gen de la insulina, el de la proteína CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated protein*) y otros.

Supone el 90% de todas las DM tipo 1.

Lento proceso de autoinmunidad celular que destruye los islotes. Además autoinmunidad humoral, cuyos anticuerpos circulantes sirven como marcadores de la enfermedad (autoanticuerpos antiislotes, antiinsulina, antiGAD (decarboxilasa del ácido glutámico,), anti fosfatasas de tirosina IA-2 y 2beta).

El antígeno del islote contra el que presuntamente se inicia el proceso autoinmune se desconoce. El ataque puede producirse por mimetismo molecular (algún virus contiene una molécula parecida que al generar la respuesta inmune acaba atacando de forma colateral al islote pancreático) o por desregulación primaria de las células inmunes.

Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, hipotiroidismo, vitíligo, miastenia, hepatitis autoinmune):

-15-30% de los pacientes con DM tipo 1 tienen además enfermedad tiroidea autoinmune (anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa), 4-9% tienen enfermedad celiaca (anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa) y 0,5% tienen enfermedad de Addison (anticuerpos anti 21 hidroxilasa).

-8-10% de los parientes en primer grado de diabéticos tipo 1 tienen enfermedad tiroidea autoinmune y hasta el 6% tienen enfermedad celiaca.

Puede aparecer también en adultos (DM tipo LADA: *latent autoimmune diabetes of the adult*).

## DM tipo 1 b)

IDIOPÁTICA no evidencia de autoinmunidad, raza negra o asiáticos, mal conocida, secreción errática de insulina, con episodios de cetoacidosis.

¿Existe una forma vírica pura de destrucción de los islotes?

## **DIABETES MELLITUS tipo 2**

No se utiliza el término DMNID (obsoleto).

Supone el 80-90% de los diabéticos.

Hoy en día es un auténtico cajón de sastre que engloba una mezcla heterogénea de asociaciones de pequeños cambios en los genes, que se irán identificando en los próximos años (enf poligénica).

Suele iniciarse de forma insidiosa a partir de los 40 años.

Carga genética muy importante, no relacionada con HLA o factores inmunológicos (concordancia entre gemelos del 90%): factores implicados en la secreción o acción de la insulina.

En el año 2007 se publicaron los primeros estudios GWA (genome wide association) en los que se analiza un gran número de SNPs (single nucleotide polymorphisms) en un número muy elevado de pacientes y esto ha permitido identificar una serie de polimorfismos genéticos asociados a un mayor riesgo de DM2: el más importante en términos de susceptibilidad es el TCF7L2 (antes llamado TCF4), un factor de transcripción celular, implicado en la secreción de insulina. Otros genes identificados y replicados en diversos de estos estudios son IGF2BP2, CDKN2B, FTO (este gen es el primero identificado a nivel poblacional en relación con la obesidad. Induce DM2 de forma secundaria a la obesidad; por sí mismo no induce diabetes), CDKAL1, KCNJ11, HHEX, CDKN2B, SLC30A8, PPAR-gamma, WFS-1, etc. No estamos hablando de mutaciones graves sino de pequeños cambios en la expresión de las proteínas codificadas.

Suelen tener resistencia a la insulina y deficiencia relativa (más que absoluta) de insulina. Cifras de insulinemia variables. Aunque tengan hiperinsulinismo los niveles de insulina no son capaces de compensar la resistencia a sus efectos. Esta resistencia a la insulina en la DM2 ocurre a nivel postreceptor, es decir en las vías metabólicas posteriores al receptor de la insulina.

La insulinorresistencia suele preceder a la aparición de hiperglucemia en años y una vez que aparece la hiperglucemia puede evolucionar sin dar síntomas de ningún tipo durante años. Una vez que aparece hiperglucemia evoluciona con deterioro progresivo del control metabólico.

Se trata con dieta y antidiabéticos orales en cantidades crecientes. Algunos necesitan insulina para controlar las cifras de glucemia, pero no para sobrevivir a corto plazo como en la DM tipo 1.

No evolucionan hacia la cetoacidosis.

Frecuentemente asociada a obesidad o distribución preferentemente abdominal de la grasa, con sobrepeso o sin el (insulinorresistencia a nivel del tejido adiposo, factores adipocínicos que la producen: niveles altos de AGL, leptina, TNF-alfa o IL-6, disminución de adiponectina) pero con acúmulo ectópico de grasa (hígado, músculo estriado, miocardio).

Muy relacionado con la DM tipo 2 está el:

### **SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA, SÍNDROME METABÓLICO O SÍNDROME X O SÍNDROME DE REAVEN**

Disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos como músculo esquelético, hígado o tejido adiposo. La respuesta del organismo es elevar los niveles de insulina (hiperinsulinismo).

La resistencia a la insulina es un rasgo común a numerosas enfermedades metabólicas que se asocian habitualmente en la clínica, lo que sugiere que la resistencia a la insulina es un factor patogénico común a todas ellas:

- DM tipo, AGA (Alteración de la glucemia en ayunas), ITG (Intolerancia a la glucosa).
- Obesidad simple (sin diabetes).
- Dislipemia del tipo elevación de Tg y descenso de HDL colesterol.
- HTA.
- Síndrome de ovarios poliquísticos.

Todo ello condiciona trastornos del metabolismo general de las grasas (disfunción de los adipocitos, esteatohepatitis), disfunción endotelial, disfunción renal (micro → macroalbuminuria), datos de proceso inflamatorio crónico (PCR elevada y otros marcadores de inflamación), datos de hipercoagulabilidad (aumento de fibrinógeno) y de hipofibrinólisis (aumento de PAI-1).

**Este conjunto de trastornos eleva el riesgo cardiovascular de estos enfermos de forma notable**

## OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

### DEFECTOS GENÉTICOS DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA

Los hasta ahora identificados suponen el 1% de los diabéticos.

#### 1. Monogénicos autosómicos

En general DM con poca alteración metabólica.

Diabetes tipo MODY (*Maturity onset type diabetes of the youth*): diabetes mellitus del tipo adulto que aparece en el niño (niños que no necesitan insulina para controlar la diabetes).

#### Localización cromosómica y tipos

-Cromosoma 12 HNF-1 alfa (*hepatocyte nuclear factor*) MODY 3 (el más frecuente en los anglosajones).

-Cromosoma 7 glucocinasa MODY 2 (el más frecuente en nuestro medio).

-Cromosoma 20 HNF-4 alfa MODY 1.

-Cromosoma 13 IPF-1 *Insulin promoter factor-1* MODY 4.

-Cromosoma 17 HNF-1 beta (*hepatocyte nuclear factor*) MODY 5 .

-Cromosoma 2 NeuroD1 MODY 6.

-Cromosoma 9 CEL (*carboxyl ester lipase*) descrito Enero 2006 (¿MODY 7?). DM detectada antes de los 40 años, con disfunción primaria de la célula beta. Asocia insuficiencia pancreática endocrina.

-Incapacidad familiar para transformar proinsulina en insulina.

-Moléculas anómalas de insulina.

-Mutación en alguna de las dos subunidades del receptor de las sulfonilureas: 1) SUR1 (*sulphonylurea receptor 1*) o *ATP-binding cassette C8*, ABCC8, cromosoma 11p15.1, que produce hipoglucemia hiperinsulinémica familiar persistente en la infancia, con herencia autonómica dominante, pero al final evoluciona hacia DM en la edad adulta, o 2) KIR 6.2 (canal del potasio ATP dependiente): diabetes neonatal (este tipo es tratable con sulfonilureas a dosis muy altas).

2. Herencia relacionada con el DNA mitocondrial (mutación en posición 3243 A→G en el gen del tRNA mitocondrial leucina UUR). Herencia materna. La DM puede ser insulino dependiente (20% de los casos) o no insulino dependiente (80% de los casos), según la gravedad de la lesión mitocondrial. Cuando la producción mitocondrial de ATP cae por debajo de un límite la capacidad de la célula beta para sentir la hiperglucemia se altera y no se libera insulina en mayor o menor grado. Este tipo de DM se asocia a sordera. Hay otras causas genéticas de DM asociada a sordera, como el S. de Rogers (que asocia anemia megaloblástica que responde a la tiamina) y el síndrome de Wolfram (ver abajo).

Síndrome MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios ictales). Debido a diversas mutaciones del DNA mitocondrial. Si la lesión del DNA mitocondrial es compleja puede asociar DM, como también algunas miopatías mitocondriales aisladas, aunque no es obligado que asocie DM.

## DEFECTOS GENÉTICOS DE LA ACCIÓN DE LA INSULINA

-Resistencia a la insulina tipo A (mutación grave en el gen del receptor de la insulina, asociado a acanthosis nigricans, ovarios poliquísticos).

-Lepreanismo (mutación grave en el gen del receptor de la insulina, rasgos faciales característicos de los lepreanos de la mitología irlandesa).

-Síndrome de Rabson Mendenhall (mutación grave en el gen del receptor de la insulina, dientes y uñas



anormales, hiperplasia de la pineal).

-Diabetes lipotrófica generalizada o parcial (mutación en los genes de factores diferenciadores de adipocitos), no anomalías en el receptor de la insulina, base molecular de la resistencia no identificada, posiblemente por trastornos en las adipocinas. En cualquier caso indica que el tejido adiposo es esencial para un normal metabolismo hidrocarbonado.

**ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS EXOCRINO**, que acaban dañando a los islotes pancreáticos.

- Pancreatitis.
- Trauma/pancreatectomía.
- Neoplasia.
- Fibrosis quística.
- Hemocromatosis.
- Pancreatopatía fibrocalculosa.

## **ENDOCRINOPATÍAS**

- Acromegalia.
- Cushing.
- Glucagonoma.
- Feocromocitoma.
- Hipertiroidismo.
- Somatostatina.
- Aldosteronoma (hipopotasemia).

Generalmente ocurre en pacientes con defectos previos en la secreción de insulina

## INDUCIDA POR FÁRMACOS O AGENTES QUÍMICOS

- Vacor (raticida).
- Pentamidina.
- Ácido nicotínico.
- Glucocorticoides.
- Hormonas tiroideas.
- Diazóxido.
- Agentes beta-adrenérgicos.
- Tiazidas (hipopotasemia).
- Dilantina (difenilhidantoína).
- Alfa-interferón (activación procesos autoinmunes).
- Otras: Estreptozotocina, aloxana, inhibidores de las proteasas utilizados en el tratamiento del SIDA –indinavir, nelfinavir, saquinavir, etc- inhiben GLUT-4 y producen resistencia a la insulina).

## INFECCIONES

Rubeola congénita (generalmente asociado a HLA de riesgo). Relación clara

Citomegalovirus, Coxsackie: Puede ser que este tipo de infecciones en realidad desenmascare una DM1 que ya estaba en evolución.

## CAUSAS RARAS DE DM MEDIADAS INMUNOLÓGICAMENTE

Síndrome del hombre rígido o “*stiff man syndrome*” (rigidez de los músculos axiales con espasmos dolorosos, de causa autoinmune, títulos muy altos de anticuerpos anti GAD, un tercio desarrollan diabetes)

Anticuerpos antireceptor de la insulina (bloquean el receptor de la insulina): puede aparecer en el lupus eritematoso o en otras colagenosis. Asociado a acanthosis nigricans. Se llama también síndrome de resistencia a la insulina tipo B.

## OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA DM

S. de Down (trisomía 21).

S. de Klinefelter.

S. de Turner.

**S. de Wolfram** o DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera) gen wolframina 1 o WFS1, una glucoproteína de membrana localizada fundamentalmente en el retículo endoplásmico, necesaria para la supervivencia de células nerviosas y de los islotes (90% de los casos) cromosoma 4p16.1

**Ataxia de Friedrich** (gen frataxina, involucrado en el metabolismo mitocondrial, su fallo interfiere la secreción de insulina).

Corea de Huntington (gen huntingtina, su fallo interfiere la secreción de insulina).

**Síndrome de Bardet-Biedl** que es diferente, pero tiene algunos rasgos comunes con el S. de Laurence Moon. El primero incluye obesidad y es el que se asocia a diabetes. Se caracteriza por retraso mental, retinopatía pigmentaria, polidactilia, obesidad y anomalías de los genitales (atresia vaginal, seno urogenital persistente, atresia de genitales internos, criptorquidia). Se han caracterizado al menos 8 genes como causales del síndrome.

**Distrofia miotónica de Steinert** (mutación en una proteincinasa, DMPK, expansión de repeticiones CTG)

**Porfiria**

**Síndrome de Prader-Willi** (por la obesidad)

## DIABETES GESTACIONAL

Diabetes que se identifica en mujeres embarazadas que antes no se sabían diabéticas (diferenciar de la DM tipo 1 que debuta durante el embarazo y de la diabética tipo 1 conocida que se queda embarazada)

Afecta al 4% de las embarazadas (puede oscilar del 1-14% dependiendo de la población estudiada)

El embarazo supone una situación de insulinoresistencia que lleva en algunas mujeres a la Diabetes. La situación metabólica empeora en el tercer trimestre del embarazo (Lactógeno placentario)

Aumenta en primíparas añosas, en obesas y en mujeres con antecedentes familiares de DM

Aumenta la morbilidad y mortalidad fetal

Estas mujeres tienen mayor riesgo de ser diabéticas el día de mañana (60% tienen DM a los 15 años del embarazo)

Puede tratarse con dieta sola o necesitar insulina durante el embarazo

Pasado el embarazo debe reestudiarse a la paciente para clasificarla

### **Diabetes gestacional.**

Para la madre: Indica resistencia a la insulina y evolución hacia DM a lo largo de los años. Después del parto (6 meses, no antes) debe repetirse el estudio para reclasificar a la paciente.

### **En relación con el embarazo y la DM.**

Clínicas preconcepcionales para las diabéticas (que se queden embarazadas con un control metabólico adecuado)

Clínicas de diabéticas embarazadas, conjuntas obstetra-endocrinólogo

Aumento de la vigilancia fetal preparto

### **Riesgos fetales:**

Malformaciones

Preeclampsia

Macrosomía -> problemas en el parto

### **Riesgos maternos:**

Cesárea

HTA

DM, Dislipemia, etc.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DM (MODIFICADOS en 2010)

- 1) HbA1c igual o superior a 6,5%, midiendo la HbA1c por un método estandarizado o:
- 2) Glucemia plasmática en ayunas (tras al menos 8 horas de ayuno) superior a 125 mg/dl (7 mmol/l) en dos días distintos o:
- 3) Glucemia superior a 200 mg/dl (11 mmol/l) tras un test de sobrecarga oral de glucosa TTOG realizado de acuerdo con los criterios de la OMS. La ADA no recomienda el TTOG para uso clínico rutinario por los problemas prácticos que plantea o:
- 4) Síntomas clásicos de DM (polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso inexplicada) y glucemia superior a 200 mg/dl (11 mmol/l), a cualquier hora del día, independiente de la hora de la comida.

## Problemas de la curva de glucemia

Poca reproducibilidad.

Costosa en tiempo, dinero y personal.

Requiere preparación del enfermo (ayunas, de al menos 8 horas, no restricción en los 3 días previos de hidratos de carbono –150 g/día- ni de ejercicio, pero debe estar en reposo y no fumar durante la realización de la prueba.

Administrar 75 g de glucosa estandarizada, tomar en 5-10 min (en niños 1,75 mg/kg de peso ideal).

No enfermedades intercurrentes, no tomar fármacos que puedan interferir).

A veces no soportan la glucosa oral (vómitos, que invalidan la prueba).

Requiere estandarización del preparado de glucosa.

Requiere coger vía venosa o hacer varios pinchazos en vena.

La glucosuria no sirve como criterio para diagnosticar DM, AGA o ATG:

La diabetes con poca hiperglucemia puede no producir glucosuria.

La diabetes, incluso mal controlada, puede no producir glucosuria (depende de la función renal).

Existe glucosuria fisiológica en el embarazo.

Existe una enfermedad, la **glucosuria renal**, en la que hay una mutación en el gen SLC5A2, cromosoma 16p11.2, que codifica un cotransportador glucosa/Na, de manera que no se produce la reabsorción de la glucosa fisiológicamente filtrada por el glomérulo.

## OTRAS PRUEBAS QUE PUEDEN SER ÚTILES PARA CARACTERIZAR LA DIABETES

Marcadores de autoinmunidad (no mediadores de la destrucción del islote, que se debe a inmunidad celular, no humoral):

**Anticuerpos anti-islotos pancreáticos (ICAs, *islet cell antibodies*):** se valoran por inmunofluorescencia indirecta, utilizando páncreas humano grupo O sanguíneo. Laborioso, no automatizable, difícil de estandarizar. Detecta anticuerpos policlonales que reaccionan frente a diversos antígenos citoplasmáticos de la célula beta, pero también de otras células del islote (no específicos). Positivos en el 70% de los casos de DM tipo 1 en blancos al debut. Su positividad baja a medida que pasa el tiempo tras diagnosticar la enfermedad (¿agotamiento del antígeno al destruirse el islote?). Hasta un 20% de presuntos diabéticos tipo 2 tienen ICAs positivos (son en realidad LADA)

**Anticuerpos antiinsulina:** Auténtico autoantígeno específico de las células beta. Positivo en 35-60% de los niños al debut, antes de que reciban insulina exógena. Raro en adultos. Pueden aparecer en otras enfermedades autoinmunes. Diferenciar de anticuerpos policlones frente a la insulina exógena.

**Anticuerpos anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*):** no específico de las células beta o del islote, ya que esta enzima se expresa de forma importante en el SN y en otros tejidos. Más persistentes que los ICAs (pueden ser positivos en adultos). 60% de positividad en casos nuevos. Típicos del síndrome del hombre rígido.

**Anticuerpos anti IA-2A (*PTP protein tyrosine phosphatase*).** No es específico, igual que GAD se expresa en SN y en otros tejidos. 60% de positividad en casos nuevos.

**Otros anticuerpos:** anti-receptor de la insulina, anti-carboxipeptidasa H, anti proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*), etc.

**Tipaje HLA de los pacientes o de sus familiares:** no tiene interés fuera de protocolos de investigación, ya que no es útil para el diagnóstico. Numerosas personas pueden tener HLA de riesgo de DM, pero nunca la desarrollan.

**Test de tolerancia a la glucosa iv:** Sólo tiene interés investigacional. No es fisiológico, ya que evita el efecto incretina. Podría utilizarse en casos de incapacidad para tomar la glucosa por vía oral o cirugía digestiva compleja. Se usa para valorar resistencia a la insulina (ver abajo)

**Determinaciones relacionadas con el control metabólico** (útiles para el seguimiento del paciente):

Perfil glucémico: medir la glucemia a lo largo del día para ver las modificaciones que es necesario hacer en el tratamiento.

Hemoglobina A1c. Es un tipo de hemoglobina glucosilada de forma no enzimática: en otras palabras el nivel de glucosilación de la proteína depende de la glucemia ambiente. Representa el sumatorio de las glucemias a las que ha estado sometida la Hb durante la vida del hematíes (“saldo medio de la glucemia de 2-3 meses”). Se mide en % de la Hb total (normal menos de 6,5%, puede llegar hasta el 16% en los pacientes muy descontrolados).

Fructosamina: mide la glucosilación de las proteínas séricas circulantes, fundamentalmente albúmina (“saldo medio de la glucemia de 1 semana”: es útil en el seguimiento de la diabetes en el embarazo).

Glucosuria: ya comentado su poco interés.

Cetonuria: se mide mediante tiras reactivas basadas en la reacción del nitroprusiato con la acetona y el acetoacetato. No detecta beta hidroxibutirato. Su presencia asociada a hiperglucemia indica grave deficiencia de insulina y riesgo de cetoacidosis.

## Determinaciones hormonales:

**Insulina.** No es útil en el diagnóstico de la DM. Puede estar baja, normal o alta en la DM tipo 2. En la DM tipo 1, donde está baja o indetectable, la determinación puede estar interferida por la presencia de anticuerpos endógenos o exógenos.

**Péptido C.** Se segrega en cantidades equimoleculares con la insulina y no hay interferencia de anticuerpos endógenos o exógenos. Se estimula su secreción (que indica la de insulina) con glucagón iv o una dieta rica en proteínas –sustacal- y su grado de elevación nos indica la reserva pancreática de insulina (durante los primeros años de evolución de la DM tipo 1 hay una secreción residual de insulina, que luego desaparece por completo).

**Glucagón.** No es útil en la DM clínica (investigación).

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### GLUCEMIA EN AYUNAS

La glucemia plasmática en ayunas normal (8-14 hs sin tomar nada más que agua) es inferior a 100 mg/dl (5,6 mmol/l). Glucemia determinada en plasma por el método de la glucosa oxidasa obtenida de vena y en un laboratorio. Excluir factores de interferencia analítica (que no tarde mucho en llegar al laboratorio, que no haya leucocitosis).

Para control metabólico, no para diagnóstico, se emplea glucosa en sangre total capilar por método de la glucosa oxidasa mediante aparato portátil (glucómetro). Si el aparato no corrige el resultado es un 15% más bajo que en plasma y además no está estandarizado.

**La glucemia plasmática en ayunas superior a 125 mg/dl debe repetirse otro día y si sigue siendo superior a 125 mg/dl (7 mmol/l) establece el diagnóstico de DM.**



La glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl es una ALTERACIÓN DE LA GLUCEMIA EN AYUNAS. Se trata de sujetos cuya glucemia no es normal, pero tampoco llega a la DM (si se mantuviesen en esas cifras no desarrollarían las complicaciones microvasculares de la diabetes). Si adelgazan puede normalizarse la glucemia. Si engordan o al avanzar la edad pueden convertirse en diabéticos. Suelen presentar datos de síndrome metabólico (hiperlipemia, hipertensión) e insulinoresistencia. Tienen un riesgo cardiovascular superior al normal.

### **RESPUESTA AL TTOG (Test de tolerancia oral a la glucosa)**

#### **Tolerancia normal a la glucosa.**

Glucemia a las 2 hs de sobrecarga oral inferior a 140 mg/dl.

#### **INTOLERANCIA A LA GLUCOSA o ATG (Alteración de la tolerancia a la glucosa)**

Glucemia a las 2 hs de sobrecarga oral entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11.1 mmol/l).

Los pacientes pueden tener AGA sola, ATG sola o ambas a la vez. En general es más frecuente la ATG sola (10%) que la AGA sola (5%), depende de la población estudiada. En total alrededor del 15% de la población.

#### **NIVELES DE HBA1c**

HbA1c NORMAL: inferior a 5,7%.

HbA1c entre 5,7 y 6,4 %: Situación de aumento de riesgo de desarrollar diabetes (equivaldría a la alteración de la glucemia en ayunas y a la intolerancia a la glucosa oral, en los que también aumenta el riesgo de desarrollar diabetes en el futuro).

HbA1c igual o superior a 6,5%: DIABETES MELLITUS .

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO

### Crterios NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*)

Fácilmente utilizables en la clínica habitual, pero no discriminan en importancia entre los diversos criterios.

Tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal (cintura abdominal >102 cm en hombres o 88 cm en mujeres)

Tg > 150 mg/dL o HDL <40 mg/dL en hombres o 50 mg/dL en mujeres

TA >130/85 mmHg.

- Glucosa basal > 110-125 mg/dL.

NCEP considera al síndrome metabólico como un precursor de la DM2, pero no la incluye.

Prevalencia según criterios NCEP-ATP III.

17-24,4% de la población en España (las cifras más altas se dan en Canarias).

En EE UU 21,8 % (31,9 % en hispanos, 43,5 % en el rango de 60-69 años).

## CRITERIOS DE LA IDF 2005 (INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION)

Para diagnosticar síndrome metabólico una persona debe tener:

**Obesidad central** (definida como cintura abdominal igual/superior a 94 cm para varones de origen europeo y superior/igual a 80 cm para mujeres de origen europeo; para otros grupos étnicos hay cifras específicas – ver abajo-)

Y además **2 de cualquier otro de estos factores:**

- 1) Triglicéridos elevados (igual/superior a 150 mg/dl) o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.
- 2) HDL colesterol bajo (inferior a 40 mg/dl en varones e inferior a 50 en mujeres), o tratamiento específico para esta anomalía lipídica.

- 3) TA elevada: sistólica igual/superior a 130 mmHg, diastólica igual/superior a 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo en pacientes previamente diagnosticados.
- 4) Glucemia plasmática en ayunas elevada (igual/superior a 100 mg/dl) o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada). Si la glucemia es superior a 100 pero no llega a cifras de criterios diagnósticos de DM se recomienda encarecidamente un TTOG, pero no es necesario para definir la presencia del síndrome.

Criterios de la IDF para puntos de corte de valores de cintura abdominal para establecer obesidad central según las distintas etnias, en nuestro caso: Európidos: Varones igual/superior a 94 cm., mujeres igual/superior a 80 cm (recordar que los valores de NCEP/ATP III para EE UU son varones 102 cm y mujeres 88 cm).

### ¿Cómo se mide la resistencia a la insulina?

Método patrón: "Clamp" o pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico. Se elevan y mantienen elevados los niveles de insulina hasta un determinado nivel y por otra vena se inyecta glucosa para mantener la glucemia normal. Se describe un índice M que es la tasa de consumo de glucosa una vez que estamos en situación estacionaria. Complicado y caro. No se usa más que en investigación en casos aislados.

Otros métodos:

-Modelo mínimo del metabolismo de la glucosa de Bergman (test de tolerancia a un bolo de glucosa intravenosa, con tomas frecuentes de glucosa e insulina).

-HOMA-IR (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*): glucosa en ayunas (mmol/L) x insulina en ayunas (mU/L) dividido entre 22,5. La cifra normal es 1.

-Insulinemia basal (en estudios epidemiológicos, no para uso individual).

Mortalidad cardiovascular en un periodo de 7 años: 2,2% en los sujetos sin síndrome metabólico y 12% en los sujetos con síndrome metabólico.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES GESTACIONAL

Previamente se recomendaba hacer *screening* (cribado) a todas las embarazadas. Sin embargo hoy se estima que no es necesario hacer cribado en algunas situaciones cuyo riesgo es bajo:

- Las mujeres con menos de 25 años.
- con peso normal.
- sin historia familiar en primer grado de diabetes.
- sin antecedentes previos de metabolismo anormal de la glucosa.
- sin historia de problemas obstétricos.
- o que no pertenezcan a un grupo étnico o racial con alta prevalencia de diabetes.

Las pacientes que no cumplen todas estas características deben someterse a un test de screening cuando van a la consulta obstétrica. Si el test es positivo exige una curva de glucemia TTOG y si es negativo debe de volver a realizarse entre las semanas 24 y 28 de embarazo. En cualquier caso si la glucemia basal es  $>125$  mg/dl o si la glucemia en cualquier momento es superior a 200 en dos días no es necesario hacer TTOG.

Test de screening: Medir glucosa plasmática 1 hora después de una sobrecarga hora de 50 g de glucosa. Se considera positivo si la glucemia es superior a 140 mg/dl.

Si el test de screening es positivo se hace un TTOG que puede ser con 100 o 75 g de glucosa.

El TTOG con 100 g de glucosa se considera positivo si se superan 2 o más de los siguientes valores: (criterios de Carpenter y Coustan, IV Workshop de Diabetes Gestacional, basados en los resultados fetales según la glucemia de la madre).

Basal	95 mg/dl	El TTOG con 75 g de glucosa se considera positivo		
1 h	180	Basal	95	
2 h	155	1 h	180	
3 h	140	2 h	155	

Son las misma cifras de glucemia tras 100 g de glucosa, sin la toma de 3 horas.

7% de los embarazos.

También se pueden utilizar los criterios de O'Sullivan y Mahan, basados en la capacidad del TTOG para predecir la aparición de DM en la madre, que lógicamente aceptaban cifras más altas que las de Carpenter y Coustan (105, 190, 165, 145 mg/dL).

## ¿CRIBAJE POBLACIONAL DE DM?

Criterios para screening (cribaje) de una enfermedad en poblaciones asintomáticas:

- 1) la enfermedad representa un problema de salud pública importante que afecta de forma significativa a la población.
- 2) Se conoce la historia natural de la enfermedad.
- 3) Hay un periodo preclínico asintomático durante el cual la enfermedad puede ser diagnosticada
- 4) Se dispone de tests que permiten el diagnóstico en la fase asintomática y estos tests son fiables y aceptables.
- 5) El tratamiento en las fases precoces de la enfermedad consigue beneficios superiores a si se inicia el tratamiento en fases tardías.
- 6) Los costos de identificación de casos y de tratamiento son razonables y balanceados en relación con los costos sanitarios totales y se dispone de infraestructura y recursos para tratar los casos nuevos.
- 7) El screening ha de ser un proceso sistemático continuo y no meramente un esfuerzo aislado en un momento.

Las condiciones 1 a 4 se cumplen enteramente en la DM2, las otras son más discutibles.

Para la DM1 no se cumplen (poco frecuente, la aparición de la enfermedad es aguda, los anticuerpos no son fiables al 100% y además no podríamos hacer nada por tratar la enfermedad en esta fase, no se aconseja medirlos fuera de protocolos de investigación).

### **Factores de riesgo de DM tipo 2.**

Edad > 45 años.

Sobrepeso IMC > 25.

Historia familiar de DM tipo 2.

Sedentarismo habitual.

Etnicidad de riesgo.

Identificación previa de AGA o ATG.

Historia de DG o de fetos macrosómicos (>4,5 kg).

Hipertensión arterial > 140/90.

Dislipemia.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Acanthosis nigricans.

Historia de enfermedad vascular.

En estos casos hacer una glucemia basal cada 3 años.